# LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

## Diagnóstico, Estudio y Tratamiento

*Autor* Dr. Calixto Hernández

*Servicio* Hematología

*Paticipan* Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiología, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Gastroenterología

## INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoide aguda (LLA) es una enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. La LLA puede diferenciado de otras neoplasias linfoides por el inmunofenotipo de las células leucémicas, que es similar al de los precursores de los linfocitos B y T. Los marcador inmunohistoquímicos, citogenéticos y citoquimicos también ayudan a la categorización de del clon linfoide maligno.

Las células malignas de la LLA son células precursoras linfoides (linfoblastos) que están detenidos en una etapa precoz del desarrollo. Esta detención es causada por la expresión anormal de genes, generalmente como resultado de translocaciones cromosómicas. Los linfoblastos reemplazan los elementos hematopoyéticos, provocando una disminución marcada de la producción de células sanguíneas normales, provocando anemia, trombocitopenia y neutropenia, en grados variables. Los linfoblastos también proliferan en órganos diferentes a la médula ósea, particularmente el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, los que infiltran.

### Etiología

- En la mayoría de los casos no se encuentra la causa y no se detectan factores de riesgo.
- Hay una prevalencia elevada de LLA entre los sobrevivientes de las bombas de Hiroshima y Nagasaki. Sin embargo, la mayoría de las leucemias entre los sobrevivientes son de extirpe mieloide.

- Alrededor del 10-15 % de los adultos con LLA tienen un cromosoma Philadelphia positivo, sugiriendo un síndrome mieloproliferativo crónico pre-existente

- Se han realizado importantes investigaciones en la búsqueda de un agente viral pero hasta el momento no se ha encontrado.

## Incidencia

- La incidencia anual de todas las leucemias es de 8 a 10 /100,000. La incidencia relativa de la LLA es de 11%. Es mucho mas frecuente en niños que en adultos.

## OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de esta enfermedad
- Determinar el pronóstico en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograr la curación o una sobrevida prolongada.

## DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación
- Determinación del pronóstico.
- Definición y aplicación de la estrategia terapéutica
- Evaluaciones periódicas posteriores a finalizar el tratamiento.

## Clasificación

Las leucemias agudas en general pueden ser clasificadas por una variedad de formas incluyendo la morfología, la citoquímica, los marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Lo más importante es la distinción entre leucemia mieloide aguda (LMA) y LLA ya que difieren en aspectos clínicos, pronóstico y respuesta el tratamiento.

La LLA era dividida, de acuerdo con los criterios morfológicos del grupo FAB, en los sub grupos L1, L2 y L3. Sin embargo, en la actualidad solo tienen un valor histórico debido a que las variedades L1 y L2 no definen un subgrupo biológicamente relevante y su valor pronóstico es muy limitado. Además, la categoría L3, inmunofenotipicamente reconocida como LLA-B, en la actualidad es

considerada como la fase leucémica del linfoma de Burkitt. La clasificación actual de la LLA se basa fundamentalmente en el inmunofenotipo.

Desde el punto de vista práctico, relacionado con la decisión terapéutica, lo más importante es diferenciar entre LLA de células B maduras y LLA de precursores B. La línea T también puede ser subclasificada de acuerdo a las etapas de diferenciación de los timocitos. Las leucemias agudas que expresan marcadores de más de una línea han sido reconocidas desde los inicios de los años 80 y existen controversias para su diagnóstico y clasificación. Se ha propuesto un criterio estricto simple (la expresión de dos o más marcadores de la línea opuesta) para identificar estos casos como LMA con antígenos linfoides positivos o LLA con antígenos mieloides positivos; con la línea primaria establecida sobre la base de marcadores restringidos de líneas celulares. En la actualidad se considera que este tipo de LLA no conlleva un peor pronóstico y que responde bien a la terapéutica seleccionada en base al riesgo. El verdadero valor de estos antígenos está en que definen un fenotipo leucémico que puede ser usado en la detección de la enfermedad residual mínima.

## Citogenética y biología molecular

En la mayoría de los casos de LLA hay alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales (Tabla 1), y tienen un importante papel pronóstico. Aproximadamente 20 % de los casos tienen hiperdiploidia y 10-15 % tienen la t(9,22). Otras alteraciones especificas son la t(4,11) de la LLA neonatal, la t(8,14) de la LLA L3 y la t(1,19) de la LLA pre-B.

**Tabla 1**. Anomalías citogenéticas frecuentes en la LLA del adulto

| Anomalía | Genes afectados | Sobrevida libre de enfermedad a los 3 años |
|---|---|---|
| t(10;14)(q24;q11) | HOX11/TCRA | 75% |
| 6q | Desconocido | 47% |
| 14q11 | TCRA/TCRD | 42% |
| 11q23 | MLL | 18-26% |
| 9p | Desconocido | 22% |
| 12 | TEL | 20% |
| t(1;19)(q23;p13) | PBX1/E2A | 20% |
| t(8;14)(q24;q23)<br>t(2;8)(p12;q24)<br>t(8;22)(q24;q11) | c-myc/IGH<br>IGK/c-myc<br>c-myc/IGL | 17% |
| t(9;22)(q34;q11) | bcr-abl | 5-10% |
| t(4;11)(q21;q23) | AF4-MLL | 0-10% |

**Tabla 2.** Alteraciones cromosómicas numéricas y efecto sobre el pronóstico

| Número de cromosomas | Sobre vida libre de enfermedad a los 3 años |
|---|---|
| Cerca de la tetraploidia | 46 – 56 % |
| Cariotiponormal | 34 – 44 % |
| Hiperdiploidia >50 | 32 – 59 % |
| Hiperdiploidia 47-50 | 21 – 53 % |
| Pseudodiploidia | 12 – 25 % |
| Hipodiploidia | 11 % |

**Tabla 3**. Clasificación de la LLA por el inmunofenotipo de las células leucémicas en la LLA de la línea B (80 % de los casos de LLA del adulto)

| Células de LLA | TdT | CD19 | CD10 | IgC* | IgS** |
|---|---|---|---|---|---|
| **LLA pro-B** (LLA de precursores B precoces o tempranas) | + | **+** | - | - | - |
| **LLA común** | + | + | **+** | - | - |
| **LLA pre-B** | + | + | ± | **+** | - |
| **LLA - B** | - | + | ± | - | **+** |
| (*) Inmunoglobulina citoplasmática (**) Inmunoglobulina de superficie | | | | | |

**Tabla 4.** Clasificación de la LLA por el inmunofenotipo de las células leucémicas en la LLA de la línea T (20 % de los casos de LLA del adulto)

| Células de LLA | TdT | CD7 | CD2 |
|---|---|---|---|
| LLA de precursores T precoces o tempranos | + | + | - |
| LLA – T (tímica madura) | + | + | + |
| | | | |

## Diagnóstico

El diagnóstico de una leucemia aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelular, con la presencia de 30 a 100 % de células blásticas.

## Diagnostico diferencial

El diagnóstico de la LLA generalmente no es complicado pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades

- Linfoma no Hodgkin de células pequeñas hendidas
- Linfomas cutáneos de células T
- Reacciones leucemoides linfoides
- Mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales

## Factores pronósticos

| Factor | Pronostico favorable | Pronóstico desfavorable |
|---|---|---|
| Conteo de leucocitos | < 30,0000/mm3 | ≥ 30,000/mm3 |
| Edad | < 35 años | ≥ 35 años |
| FAB | L1,L2 | L3 |
| Sexo | Femenino | Masculino |
| Estudios citogenéticos (*) y de biología molecular | Hiperdiploidia<br>Trisomia 4 y 10<br>t(12,21) | Hipodiploidia<br>t(9;22), t(8;14), t(1;19), t(4;11) r11q23; - 7, + 8<br>reordenamiento MLL/AF4<br>reordenamiento BCR/ABL |
| Inmunofenotipaje | LLA T (tímica madura)<br>LLA común | LLA pro T |
| Estudio del LCR | Ausencia de blastos | Presencia de blastos |
| Tiempo en alcanzar RC1 | < 4 semanas | > 4 semanas |
| Enfermedad residual mínima | | Valores elevados de ERM tras inducción o consolidación |

* Ver tablas 1 y 2

## Estudios complementarios

- Estudios mínimos inmediatos para determinar si existe una "urgencia leucémica"(CID, hiperleucocitosis, lisis tumoral)

  ¾ Hemograma completo

  ¾ Creatinina, uratos, ionograma, calcio, fósforo

  ¾ Coagulograma + PDF + fibrinógeno

  ¾ Gasometria

- Estudios microbiológicos (bacteriológicos y micológicos): hemocultivo, urocultivo, exudado nasal, exudado faringeo, coprocultivo, cultivo de lesiones o secreciones

- Otros estudios

  ¾ Citoquímica en sangre periférica y medula ósea
  ¾ Muramidasa en sangre y orina
  ¾ Cuantificación de inmunoglobulinas
  ¾ Eritrosedimentación
  ¾ Quimica sánguinea: glicemia, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH
  ¾ Radiografia de tórax
  ¾ Ultrasonido abdominal
  ¾ Serologias: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC
  ¾ Electrocardiograma
  ¾ Ecocardiograma
  ¾ Cituria
  ¾ Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea
  ¾ Cariotipo en médula
  ¾ Estudio molecular del gen BCR-ABL en la LLA
  ¾ Estudio molecular del gen PMAL-RARα en la M3
  ¾ Estudio del LCR (citológico, microbiológico, citoquímico) en la LLA con inyección simultánea de la primera dosis de quimioterapia intratecal.

## Tratamiento de la LLA

- Se utilizará el protocolo IC-BFM-2002 con algunas modificaciones.
- Los pacientes serán clasificados en riesgo estándar (RS) y riesgo alto (RA), teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

  ¾ **Riesgo estándar** (deben cumplirse todos los siguientes criterios) :

- Ausencia de las translocaciones (4,11) y (9,22) por citogenética, o de sus respectivos reordenamientos MLL/AF4 y BCR/ABL por estudio molecular.

- Conteo absoluto de blastos < 1 000/mm$^3$ al día 8$^{vo}$ de tratamiento esteroideo.

- Médula ósea en $M_1$ al día 33.
- Masa mediastínica o toma testicular inicial que no ofrezcan elementos de actividad de la enfermedad al día 33, demostrable por métodos invasivos o no.

¾ **Riesgo alto** (presencia de cualquiera de los anteriores criterios):

- Estudio citogenético o molecular positivo de translocaciones (4,11)/(9,22) o de reordenamientos MLL/AF4 o BCR/ABL.

- Respuesta no satisfactoria al tratamiento esteroideo inicial o a la inducción.

- Las medidas generales de tratamiento durante la inducción serán similares a la LMA pero los pacientes no será sometidos a aislamiento protector sí el conteo de neutrófilos se mantiene por encima de 500 x mm$^3$

- Al final de la Fase 5 de los RS, y de la Fase 10 de los RA, todos los pacientes que tengan condiciones serán evaluados para trasplante de médula ósea.

## GRUPO DE RIESGO ESTANDARD

### Fase 1: Inducción (4 semanas)

- **Prednisona** **(P)**: a dosis de 60 mg/m$^2$ día vía oral dividida en tres dosis del día 1 al 28 oral o EV. Comenzar con 25 % de la dosis y alcanzar 100 % a más tardar el 4$^{to}$ día. En los enfermos con gran visceromegalia o hiperleucocitosis (>100 x 10$^9$/L) la dosis inicial debe ser de 0.2-0.5 mg/kg/día para evitar el síndrome de lisis tumoral, pero esta dosis debe aumentar rápidamente para alcanzar una dosis acumulativa de 210 mg/m$^2$ el séptimo día, lo cual es válido para todos los pacientes. A partir del día 28 se reduce la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días.

- **Vincristina** **(VCR)**: 1,5 mg/m$^2$ EV los días 8, 15, 22 y 29. La dosis máxima es 2 mg. Debe tomarse en cuenta la posible neurotoxicidad y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

- **Daunorubicina (DNM)**: 30 mg/$m^2$ EV los días 8, 15 ,22 y 29. Debe efectuarse ECG y ecocardiograma basal.

- **L-Asparaginasa (L-Asa)** de E. coli: 5000 U/$m^2$/día EV en 1 hora los días 12, 15,18,21,24,27,30 y 33. En caso de reacciones alérgicas pueden emplearse los otros dos preparados Erwinase o PEG L-Asa como fue señalado anteriormente. La L-Asa es hepatóxica al igual que la VCR así que debe esperarse 12 h entre la administración de una y otra. La hiperglicemia que puede causar en la asociación con la prednisona debe controlarse con insulina. Deben controlarse los estudios de coagulación durante la administración de este medicamento. La única justificación para suspender definitivamente la aplicación de esta droga es la ocurrencia de pancreatitis documentada.

**Tratamiento profiláctico o terapéutico de la leucemia meníngea**:

El tratamiento intratecal (TIT) se hará los días 1 ,12 y 33. Las punciones lumbares (PL) serán sólo con metotrexate (MTX) 12 mg y solución salina (3 mL). En los casos de pacientes con SNC-2 se administrarán 2 dosis adicionales y en los SNC-3 además de éstas, hasta que el LCR sea negativo.

**Fase 2**: **Intensificación** (**4 semanas**)

Requerimientos para comenzar esta fase

- Buen estado general
- No infección severa
- Niveles de creatinina dentro del rango normal.
- Valores hematológicos mínimos:

| | |
|---|---|
| ¾ Leucocitos | 2 x $10^{9/}$L |
| ¾ Neutrófilos | 0,5 x $10^9$/L |
| ¾ Plaquetas | 50 x $10^9$/L |
| ¾ Regulaciones | terapéuticas |

Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son:

- Leucocitos 0,5 x $10^9$/L
- Plaquetas 30 x $10^9$/L

No debe interrumpirse un bloque de Ara-C después de comenzado. Sin embargo si se suspendiera debe suspenderse también la 6-MP y posteriormente reiniciarla hasta alcanzar la dosis total acumulativa planificada de 1680 mg/$m^2$/SC.

Para administrar la segunda dosis de ciclofosfamida (CFM) los requerimientos mínimos son:

- Leucocitos 1 x $10^9$/L
- Neutrófilos 0,3 x $10^9$/L
- Plaquetas 50 x $10^9$/L
- Creatinina con valores normales

- **Ciclo osfa mida (CFM)**: 1000 mg/$m^2$/día EV en 1 hora, los días 1 y 28. Debe mantenerse una diuresis adecuada aportando 3000 mL/$m^2$ de líquidos en 24 horas. Debe emplearse uromitexan (MESNA) 400 mg/$m^2$/SC x 3 dosis a las 0, +4 y +8 horas de la infusión de CFM. Pueden utilizarse diuréticos si fuera necesario. Hay que recordar que la CFM puede también producir un SIADH y si se presentara deben emplearse las medidas recomendadas para su tratamiento.

- **6 mercaptopurina (6-MP)**: 60 mg/$m^2$/día, vía oral, desde el día 1 al 27. Debe tomarse en la tarde/noche con el estomago vacío, sin leche o derivados lácteos.

- **Arabinòsido de citosina (Ara-C)**: 75 mg/$m^2$/día EV en 4 bloques de 4 días cada uno.

**Tratamiento intratecal**

¾ MTX 12 mg + solución salina 3 mL al iniciar el 2do y 4to ciclo de Ara-C

**Fase 3: Fase M (8 semanas)**

Esta fase comienza dos semanas después de finalizar la Fase 3 y dura 8 semanas. Las condiciones para comenzarlo son:

- Buen estado general
- Sin infecciones
- ALAT/ASAT hasta 5 veces los valores normales
- Perfil renal normal
- Leucocitos > 1 500 x $mm^3$
- Granulocitos > 500 x $mm^3$
- Plaquetas > 50 000 x $mm^3$

- **6-MP**: 25 mg/$m^2$/día, oral, por 8 semanas, días 1-56, por la tarde, con estomago vacío. Si hubiera atrasos en la infusión de MTX debe suspenderse también la 6-MP y reiniciarse después. La dosis acumulativa total de 6-MP en esta fase es de 1450 mg/$m^2$.

- **MTX en infusión**: 3 g/$m^2$ día durante 24 horas EV los días 8, 22, 36 y 50. Debe mantenerse un pH urinario superior a 7,0 antes, durante y hasta 48 horas después de la infusión de MTX aportando Bicarbonato de sodio de forma parenteral: 1/10 de la dosis se administrará en 30 minutos y el resto

en infusión de 23 horas y media. Debe mantenerse una buena diuresis desde –4 h hasta +72 h del inicio de la infusión.

- **Leucovorina**: (rescate) 15 mg/m$^2$ EV a las horas 42, 48 y 54 del comienzo de la infusión de MTX.

**Tratamiento intratecal**

¾ MTX 12 mg + solución salina 3 mL, 1 h después de comenzar cada infusión de MTX.

**Fase 4**: **Re-inducción** (**4 semanas**)

Esta fase comenzará 2 semanas después de terminada la protocolo Fase 3. Requerimientos para el comienzo de la misma:

- Que el paciente se mantenga en remisión completa continua (RCC)
- Tener buen estado general
- Ausencia de infecciones importantes
- Valores hematológicos en ascenso de por lo menos:

¾ Leucocitos > 2 500 x mm$^3$
¾ Granulocitos > 1 000 x mm$^3$
¾ Plaquetas > 100,000 x mm$^3$

Regulaciones de la terapéutica:

- o En caso de neuropatía severa puede omitirse la VCR
- o En caso de granulopoyesis insuficiente (leucocitos < 0,5 x 10$^9$/L o granulocitos < 0,2 x 10$^9$/L) las dosis de doxorubicina (ADR) y VCR pueden ser pospuestas.

- **Dexametasona (DMT)**: 10 mg/m$^2$/día VO en tres tomas del día 1 al 21, a partir del día 22 disminuir la mitad de la dosis cada tres días hasta suspender en 9 días. Debe recordarse que la DMT tiene un efecto 5-6 veces mayor que la prednisona. No es infrecuente la ocurrencia de hiperglicemia sobre todo por la asociación con L-Asa.

- **VCR**: 1.5 mg/m$^2$/día EV (máximo 2 mg) los días 8, 15,22 y 29.
- **Doxorrubicina (ADR):** 30 mg/m$^2$/día EV en infusión de 1 hora los días 8, 15 ,22 y 29. Debe realizarse ECG y ecocardiograma previo a la 1$^{ra}$ y a la 3$^{era}$ dosis; si hubieran alteraciones suspenderla.

- **L-Asa (E.coli)**: 10,000 U/m$^2$/día en 1 hora EV los días 8, 11, 15 y 18. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir en 30 % de los pacientes en esta etapa

sobre todo con la primera dosis. Es conveniente en este caso realizar una prueba de sensibilidad con 0,2 U/kg de peso en infusión EV en 15 minutos. Si hubiera una reacción alérgica severa pueden emplearse PEGL-Asa y con una dosis de 1000 U/$m^2$ de SC se sustituirían las 4 dosis de la reinducción.

Otra posibilidad seria el empleo de la Erwinase a 10,000 U x m2 de SC x 7 dosis IM los días 8, 10, 12, 14, 16, 18,20.

**Tratamiento intratecal**

¾ Los días 1 y 18 en los pacientes con compromiso inicial del SNC.

**Fase 5**: **Re-intensificación** (**2 semanas**)

Debe comenzar una semana después de concluir la reinducción. Para comenzar esta fase los requisitos son:

- Tener buen estado general
- No infecciones
- Perfil renal normal
- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con:

¾ Leucocitos > 2 000 x $mm^3$
¾ Granulocitos > 500 x $mm^3$
¾ Plaquetas > 50 x $10^9$/L

Regulaciones de la terapéutica

- Los requerimientos mínimos para comenzar cada bloque de Ara-C son tener leucocitos > 0,5 x $10^9$/l y plaquetas >30 x $10^9$/l. Cuando se comience el bloque éste no debe ser suspendido, si esto ocurriera debe suspenderse también la 6-tioguanina (6-TG). La dosis total acumulativa de este medicamento debe ser 840 mg/$m^2$.

- **CFM**: 1000 mg/$m^2$/día 1, EV, en una hora. Mantener un aporte de líquidos de 3000 mL/$m^2$ en 24 horas.

- **MESNA:** 400 mg/$m^2$**/**dosis x 3 a la hora 0,+4 y +8 de haber administrado la CFM **Pueden** emplearse diuréticos si fuera necesario.

- **6-TG**: 60 mg/$m^2$ día oral durante 14 días. Debe tomarse en la tarde.

- **Ara-C**: 75 mg/$m^2$ día EV en dos bloques de 4 días cada uno en los días 1-4 y 9-12.

**Tratamiento intratecal**

¾ El primer día de cada bloque de Ara-C.

**Fase 6**: **Mantenimiento** (**18 meses**)

Comienza dos semanas después de finalizado la etapa de reinducción. Requisitos para comenzar el mantenimiento:

- Estado general satisfactorio
- No infecciones severas
- Hematopoyesis en recuperación con:

¾ Leucocitos > 1 000 x $mm^3$
¾ Granulocitos > 200 x $mm^3$
¾ Plaquetas > 50 $x10^9$/L

- **6-MP**: 50 $mg/m^2$/día o debe ser administrada por la noche con el estómago vacío y no con leche.

- **MTX**: 20 $mg/m^2$ una vez por semana siempre el mismo día y por la noche con el estomago vacío y no con leche.

**GRUPO DE RIESGO ALTO**

**Fases 1** y **2**: iguales al riesgo estándar.

**Fases 3, 4** y **5**: correspondientes a los bloques de quimioterapia intensiva RA-1, 2 y 3 respectivamente. Debe comenzar el primero 2 semanas después de concluida la Fase 2; a partir del día 6 de cada uno, deben separarse 2 semanas del siguiente. Para comenzar cada bloque los requisitos son:

- Tener buen estado general.
- No infecciones severas.
- Tener membranas mucosas intactas.
- Tener un flujo urinario libre.

¾ No tener disfunción orgánica.

¾ Aclaración de creatinina dentro de los límites normales.

¾ ALAT/ASAT hasta 5 veces los valores normales.

- Valores hematológicos con tendencia al ascenso con:

¾ Granulocitos > 200 x $mm^3$

¾ Plaquetas > 50 x $10^9$/L

- Parámetros de estudios de coagulación aceptables.
- Oximetría de pulso > 94 %.

## Bloque RA-1

- **DMT**: 20 mg/m$^2$/día, oral o i.v, en tres subdosis los días 1 al 5.
- **VCR**: 1.5 mg/m$^2$ día (dosis máxima 2 mg) i.v los días 1 y 6. La dosis del día 1 debe ser administrada 1 h antes de la dosis del MTX i.v y la dosis del día 6 deberá administrarse 12 h antes de la L-Asa.
- **Altas dosis** **(AD) MTX**: 3 g/m$^2$/día el día 1 en infusión similar a la fase M. Realizar rescate con leucovorina. Debe alcalinizarse la orina para mantener pH urinario >7,0 y tener una buena hidratación desde –4 h hasta + 72 h de administrar el medicamento.
- **Leucovorina**: 15 mg/m$^2$/dosis EV a las horas 42, 48 y 54, igual que en el Protocolo M
- **CFM**: 200 mg/m$^2$ EV en 1 hora los días 2 al 4 (en total 5 dosis) cada 12 horas. Mantener buen aporte de líquidos y emplear diuréticos y **MESNA** si fuera necesario. Comenzar 7 h después de terminar la **AD MTX**. La hidratación empleada con el MTX se continuará con otras sin bicarbonato de sodio a 3000 mL/m$^2$ EV en 24h.
- **Altas dosis de Ara-C** **(AD ARA-C)**: 2 g/m$^2$/día EV en infusión de 3 horas el día 5, dos dosis, cada 12 horas. Si se presentara ataxia o nistagmus se debe suspender la infusión y se reaparecen al resumirla debe suspenderse definitivamente. Debe realizarse protección ocular con gotas o pomada que contenga DMT y prevención de la neurotoxicidad con vitamina $B_6$: 150 mg/m$^{2\ cada}$ 12 h.
- **L-Asa**: 25 000 U/m$^2$/día EV en 2 horas los días 6 y 11. Debe realizarse la prueba cutánea descrita con anterioridad. En casos de reacciones alérgicas puede alternativamente utilizarse la PEG-L-Asa a 1000 U/m$^2$ en infusión de 1 h solamente el día 6 o Erwinia L-Asa a 10 000 U/m$^2$ IM en días alternos x 6 dosis los días 6, 8, 10, 12, 14, 16.

### Tratamiento intratecal

Todas la PL de este grupo en lo ade varán triple terapia intratecal
ante lle
con: MTX 12 mg, ARA-C 30 mg, prednisona 10 mg y solución salina 0,9 % 3 mL. En este caso se aplicará 2 horas después de comenzada la infusión de AD-MTX.

- **Factor estimulador de colonias granulociticas** **(FEC-G)**: 5 µg/kg de peso SC diario a partir del día 11 hasta que se obtenga un conteo de neutrófilos > de 5 x 10 $^9$/L. Antes del comienzo del siguiente bloque debe

suspenderse el FEC-G. Es recomendable que haya un intervalo de 24 horas entre la suspensión del factor estimulante y el inicio del siguiente bloque.

**Bloque RA-2**

- **DMT**: 20 mg/m$^2$ oral o EV los días 1 al 5.
- **Vinblastina (VBL)** : 6 mg/m$^2$ EV lenta (dosis máxima 10 mg) los días 1 y 6
- **AD-MTX**: 3 g/m$^2$/dosis en la forma habitual y rescate con **leucovorina** el día 1 de igual forma que en el bloque RA-1.
- **Ifosfamida (IFO):** 800 mg/m$^2$/dosis en infusión de una hora los días 2 al 4. Son 5 dosis con intervalos de 12 horas. Comenzar 7 h después de terminar la **AD-MTX**. Hidratación 3000 mL/m$^2$. La CFM y la IFO son equivalentes pero ésta última es mucho más neurotóxica y urotóxica por lo que debe utilizarse **MESNA**. Vigilar estrechamente la diuresis, el estado de hidratación y puede ser necesario el empleo de diuréticos de asa.
- **MESNA**: 300 mg/m$^2$/dosis EV a las 0, +4 y +8 h de la infusión de IFO.
- **DNM:** 30 mg/m$^2$/dosis en infusión de 24 horas el día 5. Si existen alteraciones en el electocardiograma o en el ecocardiográficas, como acortamiento significativo de la fracción de eyección, debe suspenderse.
- **L-Asa**: 25 000 U/m$^2$ EV en 2 horas el día 6 y el 11 con las mismas características que en el bloque RA-1.

  **Tratamiento intratecal**

  ¾ el día 1
- **FEC-G:** igual que en el bloque RA-1.

**Bloque RA-3**

- **DMT**: 20 oral o EV en tres tomas los días 1 al 5.
- **L-Asa:** 25 000 U/m$^2$/día EV en 2 horas los días 6 y 11 con las mismas consideraciones que para los otros dos bloques.
- **AD-Ara-C**: 2 g/m$^2$/dosis EV en infusión de tres horas cada 12 horas (4 dosis en total) los días 1 y 2. Tomar las mismas precauciones que en bloque RA-1. Suspender si hay toxicidad neurológica.
- **Etopósido (VP-16)**: 100 mg/m$^2$/dosis en infusión de una hora, cinco dosis, con intervalos de 12 horas los días tres a cinco en una disolución de 1:50 con NaCl 0,9 %.

**Tratamiento intratecal**

¾ El día 5

- **FEC-G:** igual que en el bloque RA-1 y RA-2.

**Fase 6**: Igual a la Fase 4 del RS.

**Fase 7**: Igual a la Fase 5 del RS.

**Fase 8**: Mantenimiento intermedio (4 semanas)

- **6-MP**: 50 mg/m$^2$/día, debe ser administrada por la noche con el estómago vacío y no con leche.

- **MTX**: 20 mg/m$^2$ una vez por semana siempre el mismo día y por la noche con el estomago vacío y no con leche.

**Fase 9**: Igual a la Fase 4 del RS.

**Fase 10**: Igual a la Fase 5 del RS.

**Fase 11**: Mantenimiento final (duración de 16 meses). El resto será igual a la Fase 6 del RS.

**Criterios para la evaluación del status del SNC**

**SNC 1** (negativo)

- No evidencia clínica de enfermedad del SNC, ausencia de parálisis de pares craneales que sean atribuibles a la leucemia.

- No evidencias imagenológicas (TAC y/o RMN) que sean inequívocamente atribuibles a la leucemia.

- Fondo de ojo normal.
- Líquido cefalorraquídeo sin blastos en ausencia de ninguna otra evidencia de leucemia del SNC.

**SNC 2** (dudoso, posiblemente negativo)

- Aparición de blastos identificados en preparaciones de citocentrífuga con una relación de hematíes (GR), leucocitos (GB) de 100:1 y un conteo celular de 5 células x mm3 como máximo. En esta situación la PL es considerada no traumática y el LCR negativo.

- Aparición de blastos identificados en preparaciones de citocentrífuga con una relación de GR: GB > 100:1. Con esta correlación se considera la PL traumática y el LCR contaminado con sangre.

- El LCR está contaminado con sangre con una PL traumática y se combina con un conteo inicial de leucocitos > 50 x $10^9$/L.

**SNC 3** (positivo)

- Presencia de una lesión tumoral en el cerebro o las meninges por TAC o RMN.

- Presencia de una parálisis craneal que no tenga otro origen preciso, aún si el LCR no tiene blastos y no pueda detectarse ninguna lesión expansiva en el neurocráneo por TAC o RMN.

- Toma retiniana aislada con LCR negativo.
- Una PL no traumática con un LCR con un conteo de células > 5 x $mm^3$ y mayoría de blastos en el preparado de la citocentrífuga.

- Si existen dudas de la contaminación con sangre el diagnóstico de la infiltración meníngea puede todavía realizarse combinando los siguientes hallazgos :

| | | |
|---|---|---|
| ¾ | Recuento celular | >5x$mm^3$ (cámara) |
| ¾ | Mayoría de blastos | (citocentrífuga) |
| ¾ | Relación GR:GB | 100:1 |
| ¾ | Recuento celular | > 5x $mm^3$ (cámara) |
| ¾ | % mayor de blastos en LCR | que en sangre periférica |

## Criterios para la aplicación de la radioterapia

Será aplicada de forma profiláctica y terapéutica, después de finalizar la Fase 4 el RS y al final de la Fase 10 para los RA, siempre a nivel craneal.

- **Profiláctica**: aplicable potencialmente a ambos grupos de riesgo, pero solo se indicará a aquellos que no tengan criterio de TCPH, a dosis de 12 Gy.

- **Terapéutica**: Siempre se indicará a los que debuten con infiltración inicial del SNC (SNC-3), a una dosis de 18 Gy.

## Criterios de evaluación de la respuesta terapéutica

- **Remisión completa**: médula ósea con granulopoyesis, eritropoyesis y megacariopoyesis normal, con menos de 5 % de blastos, sin evidencias de leucemia extramedular. No evidencias de anomalías al examen físico.

- **Remisión parcial**: médula ósea con más de 5 % de blastos pero menos de 25 %.

- **Leucemia del SNC**: según criterios señalados anteriormente.
- **Recaída**: se define por la presencia de blastos > de 5 % en médula ósea, alteraciones que indiquen toma meníngea o testicular, o infiltración leucémica de cualquier otro órgano extra medular.

**Tratamiento de pacientes que no obtengan remisión luego de concluir fase 4 (pacientes RA)**

Utilizar uno de los siguientes esquemas

- Altas dosis de Ara-C: 1 gm/$m^2$/cada 6 horas x 6 dosis + rubidomicina: 30 mg/$m^2$/diario x 3

- VAD
- Hiper C-VAD

  Si se obtiene remisión con el primer ciclo se completaran un total de 4 y posteriormente se valorará la posibilidad del trasplante

**Tratamiento de los pacientes con recaída precoz (durante las fases de quimioterapia intensiva <1-5 de los RS y 1-10 de los RA>)**

- Tratamiento igual que los casos que no obtengan remisión completa

**Tratamiento de los pacientes con recaída tardía (durante o después la fase 6 de los RS o de la 11 de los RA)**

- Tratamiento de inducción como en la Fase 1
- Si se obtiene remisión completa evaluar para trasplante

**Tratamiento de la recaída extramedular**

- Tratamiento según la localización:

  ¾ **SNC**: triple terapia intratecal (6 dosis), radioterapia craneal si es posible y quimioterapia sistémica (Fase 1)

¾ **Testículo**: radioterapia local y quimioterapia sistémica

- Si se obtiene la remisión completa evaluar para trasplante

## Trasplante de medula ósea

- Se incluirán pacientes menores de 45 años con un donante HLA idéntico para trasplante alogénico y menores de 55 años para el autólogo.

- La decisión del trasplante se tomará después de la Fase 5 para ambos grupos de riesgo, en los casos con condiciones clínicas para someterse al proceder y que mantengan la remisión completa.

- También serán evaluados los pacientes que obtengan remisión con un esquema de segunda línea y los que obtengan remisión después de una recaída medular o extramedula.

# COORDINACIONES CON OTROS SERVICIOS

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad el estadio y la decisión del tratamiento.

## Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

## Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatías malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital

# EVALUACIÓN Y CONTROL

## Estructura

Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

## Procesos

Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

## Resultados

- Lograr 80 % de RC
- Lograr un sobrevida global y libre de enfermedad de 50 % a los 3 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

## Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

## ANEXO 1: Tratamiento de los pacientes con riesgo estándar

<table>
<tr><th>FASE</th><th>DURA</th><th>DROGAS</th><th>DÍAS</th><th>DOSIS</th><th>PL</th><th>MO</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Inducción</td><td rowspan="4">4 semanas</td><td>Rubidomicina</td><td>8,15,22,29</td><td>30 mg/m$^2$</td><td rowspan="4">1, 12, 33 (18 y 27 además si SNC-2)</td><td rowspan="4">Al diagnóstico y al día 33</td></tr>
<tr><td>Vincristina</td><td>8,15,22,29</td><td>1,5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>Prednisona</td><td>1-28</td><td>60 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>L-Asparaginasa</td><td>12,15,18,21,24,30,33</td><td>5000 U/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="7">Esperar 1 semana</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Intensificación</td><td rowspan="3">4 semanas</td><td>Ciclofosfamida (apoyo c/MESNA</td><td>1 y 28</td><td>1 g/m$^2$</td><td rowspan="3">Al inicio de 2do y 4to bloque de ARA-C</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>6-MP</td><td>1-27</td><td>60 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>ARA-C</td><td>1-4,9-12,17-20,25-28</td><td>75 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="7">Esperar 2 semanas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Fase M</td><td rowspan="2">8 semanas</td><td>AD-MTX (rescate c/leucovorín)</td><td>8,22,36,50</td><td>3 g/m$^2$</td><td rowspan="2">1er día de la infusión de MTX</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>6-MP</td><td>1-56</td><td>25 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="7">Esperar 2 semanas</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Re inducción</td><td rowspan="4">4 semanas</td><td>Dexametasona</td><td>1-21</td><td>10 mg/m$^2$</td><td rowspan="4">Días 1 y 18 (si toma inicial del SNC)</td><td rowspan="4">Antes de comenzar esta fase</td></tr>
<tr><td>Vincristina</td><td>8,15,22,29</td><td>1,5 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>Adriamicina</td><td>8,15,22,29</td><td>30 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>L-Asparaginasa</td><td>8,11,15,18</td><td>10000 U/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="7">Esperar 1 semana</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Re intensificación</td><td rowspan="3">2 semanas</td><td>Ciclofosfamida Apoyo c/MESNA)</td><td>1</td><td>1 g/m$^2$</td><td rowspan="3">1er día de c/ bloque de ARA-C</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>6-TG</td><td>1-14</td><td>60 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td>ARA-C</td><td>1-4, 9-12</td><td>75 mg/m$^2$</td></tr>
<tr><td colspan="7">Esperar 2 semanas</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Mantenimiento</td><td rowspan="2">19 meses</td><td>6-MP</td><td>Diario</td><td>50 mg/m$^2$</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">Antes inicio de esta fase y c/6 m</td></tr>
<tr><td>MTX</td><td>Semanal</td><td>20 mg/m$^2$</td></tr>
</table>

## Anexo2. Tratamiento de los pacientes con riesgo ALTO

| FASE | DURA | DROGAS | DÍAS | DOSIS | PL | MO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Inducción | 4 semanas | Rubidomicina | 8,15,22,29 | 30 mg/m$^2$ | 1,12,33 (18 y 27 además, si SNC-2) | Al diag-nóstico y al día 33 |
| | | Vincristina | 8,15,22,29 | 1,5 mg/m$^2$ | | |
| | | Prednisona | 1-28 | 60 mg/m$^2$ | | |
| | | L-Asparaginasa | 12,15,18,21,24,30,33 | 5000 U/m$^2$ | | |
| Esperar 1 semana | | | | | | |
| Intensi-ficación | 4 semanas | Ciclofosfamida (apoyo c/MESNA | 1 y 28 | 1 g/m$^2$ | Al inicio de 2$^{do}$ y 4$^{to}$ bloque de ARA-C | Día 52 |
| | | 6-MP | 1-27 | 60 mg/m$^2$ | | |
| | | ARA-C | 1-4,9-12,17-20,25-28 | 75 mg/m$^2$ | | |
| Esperar 2 semanas | | | | | | |
| Bloque RA-1 | 11 días | Dexametasona | 1-5 | 20 mg/m$^2$ | Al inicio del MTX | Antes de comenzar el bloque |
| | | Vincristina | 1 y 6 | 1,5 mg/m$^2$ | | |
| | | AD-MTX (rescate con Leucovorín) | 1 | 3 g/m$^2$ | | |
| | | Ciclofosfamida | 2-4 5 dosis) | 200 mg/m$^2$ | | |
| | | AD-ARA-C | 5 ( 2 dosis) | 2 g/m$^2$ | | |
| | | L-Asparaginasa | 6 y 11 | 25000 U/m$^2$ | | |
| | | FSC-G | A partir del 11 | 5 µg/kg | | |
| Esperar 2 semanas | | | | | | |
| Bloque RA-2 | 11 días | Dexametasona | 1-5 | 20 mg/m$^2$ | Al inicio del MTX | Antes de comenzar el bloque |
| | | Vinblastina | 1 y 6 | 6 mg/m$^2$ | | |
| | | AD-MTX (rescate con Leucovorín) | 1 | 3 g/m$^2$ | | |
| | | Ifosfamida | 2-4 (5 dosis) | 800 mg/m$^2$ | | |
| | | Rubidomicina | 5 | 30 mg/m$^2$ | | |
| | | L-Asparaginasa | 6 y 11 | 25000 U/m$^2$ | | |
| | | FSC-G | A partir del 11 | 5 µg/kg | | |
| Esperar 2 semanas | | | | | | |
| Bloque RA-3 | 11 días | Dexametasona | 1-5 | 20 mg/m$^2$ | Día 5 | |
| | | L-Asparaginasa | 6 y 11 | 25000 U/m$^2$ | | |
| | | ~~AD-ARA-C~~ | ~~1 y 2 (4 dosis)~~ | ~~2 g/m$^2$~~ | | |
| | | VP-16 | 3-5 (5 dosis) | 100 mg/m$^2$ | | |
| | | FSC-G | A partir del 11 | 5 µg/kg | | |
| Esperar 2 semanas | | | | | | |
| Primera re inducción | 4 semanas | Dexametasona | 1-21 | 10 mg/m$^2$ | Días 1 y 18 (si toma inicial del SNC) | |
| Esperar 1 semana | | | | | | |
| Primera re intensi-ficación | 2 semanas | Ciclofosfamida (apoyo con MESNA) | 1 | 1 g/m$^2$ | 1$^{er}$ día de c/ bloque de ARA-C | |
| | | 6-TG | 1-14 | 60 mg/m$^2$ | | |
| | | ARA-C | 1-4,9-12 | 75 mg/m$^2$ | | |
| Manteni-miento intermedio | 4 semanas | 6- MP | Diario | 50 mg/m$^2$ | | |
| | | MTX | Semanal | 20 mg/m$^2$ | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Segunda re inducción | 4 semanas | Dexametasona | 1-21 | 10 mg/m$^2$ | Días 1 y 18 (si toma inicial del SNC) | Antes de comenzar esta fase |
| | | Vincristina | 8,15,22,29 | 1,5 mg/m$^2$ | | |
| | | Adriamicina | 8,15,22,29 | 30 mg/m$^2$ | | |
| | | L-Asparaginasa | 8,11,15,18 | 10000 U/m$^2$ | | |
| Esperar 1 semana | | | | | | |
| Segunda re intensificación | 2 semanas | Ciclofosfamida (apoyo con MESNA) | 1 | 1 g/m$^2$ | 1er día de c/ bloque de ARA-C | |
| | | 6-TG | 1-14 | 60 mg/m$^2$ | | |
| | | ARA-C | 1-4,9-12 | 75 mg/m$^2$ | | |
| Esperar 2 semanas | | | | | | |
| Mantenimiento final | 16 meses | 6- MP | Diario | 50 mg/m$^2$ | | Antes inicio de esta fase y c/6 m |
| | | MTX | Semanal | 20 mg/m$^2$ | | |


## Bibliografía

1. Pui CH. Leucemia linfoblástica aguda. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams: Hematología.6 Ed. Madrid, España: Marbán Libros S.L., 2005:1141-61

2. Hoelzer D, Thiel E, Ludwig WD, et al. The German multicentre trials for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Leukemia 1992; 6(suppl 2):175.

3. Riehm H, Gadner H, Henza G, et al. Results and significance of six ramdomized trials in tour consecutive ALL-BFM studies. Haem Blood Trans 1990; 33:439.

4. Sackmann-Muriel F, Pavlovsky S, Lastiri F, et al. Latin American trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. GATLA/GLATHEM report of results from 1967 through 1994. Int J Pediatr Hematol/Oncol 1998; 5:177.

5. Henze G, fengler R, Hartmann R, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia(ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. Blood 1991;78:1166.

6. Laport, GF, Larson, RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Semin Oncol 1997; 24:70.

7. Hoelzer, D. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Semin Hematol 1994; 31:1.

8. Preti, A, Kantarjian, HM. Management of adult acute lymphocytic leukemia:

Present issues and key challenges. J Clin Oncol 1994; 12:1312.

9. Copelan, EA, McGuire, EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1995; 85:1151.

10. Mandelli, F, Annino, L, Vegna, ML, et al. GIMEMA ALL 0288: a multicentric study on adult acute lymphoblastic leukemia. Preliminary results. Leukemia 1992; 6 Suppl 2:182.

11. Cassileth, PA, Andersen, JW, Bennett, JM, et al. Adult acute lymphocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncolo gy Group experience. Leukemia 1992; 6 Suppl 2:178.

12. Hoelzer, D, Thiel, E, Loffler, T, et al. Prognostic factors in a multicentric study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 1988; 71:123.

13. Stryckmans, P, De Witte, T, Marie, JP, et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 ALL-3). The EORTC Leukemia Cooperative Study Group. Leukemia 1992; 6 Suppl 2:199

14. Frassoni, F, Labopin, M, Gluckman, E, et al. Are patients with acute leukaemia, alive and well 2 years post bone marrow transplantation cured? A European survey. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia 1994; 8:924.